

Aus dem Histopathologischen Institut der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. A. v. Albertini)

Arbeit unter Leitung von PD Dr. J. R. Rüttner

Zur Morphologie der Silikose mit Tuberkulose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Hans Jörg Leu

von Zürich und Schaffhausen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. v. Albertini
und PD Dr. J. R. Rüttner



Zürich 1953

Verlag von S. Karger in Basel



Erschienen in «Schweizerische Zeitschrift für Tuberkulose»
Vol. X, Nr. 6, 1953.

Aus dem Histopathologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. A. v. Albertini)
Arbeit unter Leitung von PD Dr. J. R. Rüttner

Zur Morphologie der Silikose mit Tuberkulose¹

Von HANS JÖRG LEU

¹ 21. Mitteilung des path.-anat. Sektors der Zürcherischen Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Silikose in der Schweiz.

Die Kombination der Silikose mit Tuberkulose warf stets Probleme von allgemeinem Interesse auf, um so mehr, als ihr nicht nur medizinische, sondern auch soziale Bedeutung zukommt. Das zugehörige Schrifttum ist ungeheuer umfangreich, gibt aber leider für den Uneingeweihten ein äußerst unklares, ja verwirrendes Bild. Sprachliche Schwierigkeiten, voneinander abweichende Ansichten, und nicht zuletzt die Beurteilung von einseitigen, rein pathologisch-anatomischen oder rein klinischen Gesichtspunkten aus, tragen die Schuld an dieser Situation. Nicht einmal die Nomenklatur konnte auf einen gemeinsamen Nenner gebracht werden. So verstehen viele Autoren unter «Silikotuberkulose» ganz allgemein die Kombination der beiden Erkrankungen, während andere damit eine pathogenetische Interpretation verbinden.

In der vorliegenden Arbeit soll vorerst anhand der Literatur eine Übersicht über diese Probleme gegeben werden. Auf Grund von eigenen Untersuchungen möchten wir sodann vom morphologischen Standpunkt aus versuchen, eine gewisse Klärung dieses Fragenkomplexes zu erzielen.

Literatur-Übersicht.

Häufigkeit der Tuberkulose bei Silikose.

Die Angaben über die prozentuale Beteiligung der Tuberkulose bei Silikose beruhen teilweise auf klinischen, teilweise auf pathologisch-anatomischen Untersuchungen. Sie weichen oft erheblich voneinander ab. *Di Biasi* ermittelte 63 % bei schweren, 52 % bei mittleren und 35 % bei leichten Silikosen, *Brüusgaard* 30 %, *Bucher* 30 %, *Burri* 37,2 %, *Bergerhoff* 50 %, *Gaubatz* 60–70 %, *Heppleston* 30 % bei

Siliko-Anthrakose, *Husten* 68 %, *Lang* 50–60 %, *Nicol* 10 %, *Obrist* 23 % bei Gießer-Silikose, *Outhred* ca. 26 %, *Reichmann* 60–70 %, *Staub* 74 %, *Uehlinger* 66 % bei Steinhauern, 37,5 % bei Sandstrahlern, *Vrooman* 73,9 %, *Wätjen* 50 %, *Winkler* 75 %, *Winterer* 30,7 %, *Yamamoto* 37,8 % bei leichten, 47,8 % bei mittleren und 54 % bei schweren Silikosen.

Diesen Zahlen gegenüber ist die Rate der Tuberkulose-Erkrankungen in der Durchschnittsbevölkerung bedeutend geringer (*Bucher, Collis, Fletcher, Henke und Lubarsch, Reichmann, Schmidtman und Lubarsch, Uydenhoef, Yamamoto*).

Begründung der erhöhten Anfälligkeit.

a) Mechanische Blockade des Lymphabflusses durch die silikotischen Veränderungen. Der Abtransport eingeatmeter Tuberkulosebazillen wird dadurch erschwert und das Angehen der Infektion erleichtert (*Di Biasi, Fränkel, Gardner, Irvine u. a.*).

b) Chemische Wirkung des silikotisch geschädigten Gewebes als wachstumsförderndes Agens für die Tuberkelbazillen (*Christ, Dayman, Gulland, Holzapfel, Kettle, Rößle, Wätjen*).

c) Schädigung der Abwehr und Schwächung der Immunität durch silikotisch bedingte Parenchymschäden (*Winkler, Cummins*).

Verlauf der Tuberkulose bei Silikose.

In den Anfängen der Silikoseforschung herrschte die Meinung vor, daß die Tuberkulose bei Silikose durch fibrös indurierenden, gutartigen Charakter und langsamen Verlauf gekennzeichnet sei (*Christ, Gulland, Rößle*). Diese Ansicht ist jedoch heute weitgehend verlassen. Nach *Di Biasi, Irvine, McIntosh, Nawrocki, Lang, Rüttner, Simson, Strachan, Uehlinger, Winkler* nimmt die Tuberkulose einen raschen, exsudativen Verlauf, wobei das Auftreten von Kavernen und käsigen Pneumonien im Vordergrund steht. Die Tierversuche von *Cummins und Weatherall, Gye und Kettle, Jöten, Kettle, Lemon und Feldman, Policard und Dufour, Selter und Weiland, Vorwald, Durkan und Pratt* stützen die Ansicht, daß Tuberkulose und Silikose sich gegenseitig ungünstig beeinflussen.

Übersicht über die Einteilungsversuche der verschiedenen Kombinationsformen der Tuberkulose und Silikose.

Es fehlte nie an Versuchen, eine gewisse Ordnung in die Kombinationsformen der Silikose und Tuberkulose zu bringen. Dabei waren aber stets verschiedenartige Gesichtspunkte teils pathologischer, teils klinischer Natur maßgebend, die sich nie ganz zur Deckung bringen ließen. Dazu kam noch der Umstand, daß sprachliche Schwierigkeiten eine nicht geringe Verwirrung schafften.

Heute lassen sich innerhalb der Literatur die drei folgenden Hauptgruppen auseinanderhalten, die einer Gliederung der zeitlichen Einwirkung von Silikose und Tuberkulose entsprechen.

a) Silikose mit Zusatz-Tuberkulose.

Dieser Begriff wird im deutschen Schrifttum allgemein für eine Silikose verwendet, der sich in irgend einem Zeitpunkt eine Tuberkulose aufpfropft (*Di Biasi, Giese, Görnhardt, Nicol, Uehlinger, Wätjen, Winterer*). *Husten* schlägt dafür den Namen *Komplikationsform* vor. Die Südafrikaner *Simson, Strachan, Irvine* und die Amerikaner *Brumfield und Gardner* nennen diese Form *superimposed tuberculosis*.

Pathologisch-anatomisch finden sich in überwiegender Zahl Veränderungen, die als rein silikotisch oder als rein tuberkulös anzusprechen sind und die meist deutlich voneinander getrennt liegen.

b) *Tuberkulose mit Zusatz-Silikose.*

Darunter wird die Entwicklung einer Silikose bei vorbestehender Tuberkulose verstanden (Simson, Strachan und Irvine, Nicod, Uehlinger). Sie gilt als selten. Die Amerikaner Brumfield und Gardner verwenden hierfür den Ausdruck *silico-tuberculosis*. Nach Cole wäre dies eine *tuberculo-silicosis*.

c) *Siliko-Tuberkulose.*

Die meist umstrittene Form stellen diejenigen Fälle dar, die durch das gleichzeitige Einwirken von Staub und Tuberkelbazillen entstanden sein sollen, und die von den deutschsprachigen Autoren (Di Biasi, Nicol, Reichmann u. a.) «*Siliko-Tuberkulose*» genannt werden. Die Südafrikaner (Mavrogordato, Simson, Strachan, Irvine, Watkins-Pitchford) sprechen ebenfalls von «*Silico-Tuberculosis*», aber nur bei Überwiegen der tuberkulösen Anteile, dagegen von «*Tuberculo-Silicosis*» bei Überwiegen der silikotischen Prozesse. Husten schlägt dafür den Namen *Kombinationsform* vor und Görnhardt verwendet den Ausdruck *Manifestations-Tuberkulose*.

Pathologisch-anatomisch ist diese Form nach Di Biasi, Simson, Strachan und Irvine durch das Überwiegen von sogenannten «siliko-tuberkulösen Herden» gekennzeichnet, die einen ziemlich breiten Randwall aus schwielig-hyalinem, zellarmem Bindegewebe und im Zentrum einen nekrotischen Bezirk von meist unspezifischem Aspekt aufweisen. Simson, Strachan und Irvine erzielten mit Material aus diesen zentralen Nekrosen tuberkulose-positive Tierversuche. Auch anderen Autoren sind diese eigenartigen Herdchen, die weder rein silikotisch noch rein tuberkulös bedingt scheinen, immer wieder aufgefallen. Die meisten interpretieren sie als Resultat einer gleichzeitigen Einwirkung von silikogenem Staub und Tuberkelbazillen.

Zu erwähnen ist noch, daß eine Reihe von Untersuchern der Meinung ist, es gäbe überhaupt keine reinen silikösen Ballungen. Stets soll dabei eine unerkannte Tuberkulose eine Rolle spielen (Huebschmann, Mavrogordato, Policard, Watkins-Pitchford). Die Engländer Fletcher, Gough glauben, daß auch die «massive fibrosis» der Kohlenbergwerks-Arbeiter tuberkulös bedingt sei.

Die Mehrzahl der Autoren lehnt diese Ansicht aber ab und setzt sich für die Auffassung ein, daß es sehr wohl rein silikotisch bedingte Ballungen gäbe (von Albertini, Baader, Di Biasi, Gardner, Gerlach, Giese, Husten, Ickert, Lochtkemper, Reichmann, Rüttner, Siegmund).

Eigene Untersuchungen.

Die Grundlage der vorliegenden Untersuchungen stellen 78 Silikosefälle dar, die in den letzten Jahren vom pathologisch-anatomischen Sektor der Zürcherischen Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Silikose in der Schweiz (Prof. A. von Albertini und PD Dr. J. R. Rüttner) seziert wurden. Von diesen wiesen 45 Tuberkulose oder abgeheilte tuberkulöse Veränderungen auf. Dazu wurden noch die pathologisch-anatomischen Berichte von 55

Fällen von Silikose mit Tuberkulose aus dem Aktenmaterial der SUVA (Schweizerische Unfall-Versicherungs-Anstalt) beigezogen. Es ist zu erwähnen, daß unsere Silikosefälle ein sehr inhomogenes Material darstellen; sie setzen sich aus Gießer-, Sandstrahler-, Steinhauer- und Mineur-Silikose zusammen.

Häufigkeit der Tuberkulose bei Silikose.

Unter den eigenen 78 Silikosefällen fanden wir 40 Tuberkulosen, also 51,2 %. Unter 236 Aktenfällen der SUVA wurden 136mal tuberkulöse Veränderungen beschrieben, also 57,5 %. Zusammen mit den Resultaten von *Lang* erlauben uns diese Zahlen, für schweizerische Verhältnisse in 50–60 % der Silikose-Fälle eine Beteiligung der Tuberkulose anzunehmen.

Lokalisation der silikotischen Hauptveränderungen.

Bei den vorliegenden 100 Fällen von Silikose mit Tuberkulose fanden wir in 68 % die schwersten silikotischen Schädigungen symmetrisch verteilt in den Mittelgeschossen. Die meisten Autoren betonen die Freiheit der Lungen-Spitzen und -Basen bei der reinen Silikose, eine Beobachtung, die auch wir bestätigen können. Bei unserem Untersuchungsmaterial waren die Spitzen aber doch in 35 % mit in den silikotischen Hauptprozeß einbezogen, und in 11 % fanden wir sogar den Hauptsitz der Verschielung in den Oberlappen und Spitzen, während die Lungen-Basis nur in 6 % den Ort der stärksten Veränderung darstellte (Tab. 1).

Wovon die Hauptlokalisierung abhängig ist, scheint heute noch schwer zu erfassen. Es mögen dabei eine Reihe von Faktoren eine Rolle spielen, so der Atemtyp (Bauchatmer oder Brustatmer), die Arbeitsweise (sitzend, liegend oder stehend) und vieles andere mehr. Ob unspezifische Spitzennarben (*McMillan*) in ähnlicher Weise wie tuberkulöse Spitzenherde (*Kalbfleisch*, *Uehlinger*, *Winkler*) eine lokalisatorische Rolle für die Entwicklung von silikotischen Veränderungen spielen können, ist noch ungeklärt.

Lokalisation der tuberkulösen Hauptveränderungen.

Die tuberkulösen Hauptveränderungen lagen in 53 % in den Lungenspitzen und infraklavikulär, und zwar asymmetrisch. In 25 % waren sie rechts, in 12 % links und in 16 % beidseitig gelegen. Die Tuberkulose sucht also mit Vorliebe die Lungenspitzen und Infraklavikulär-Regionen auf, wobei die rechte Seite deutlich bevorzugt wird. Dies sind auch die Prädisloktionsorte der einfachen Phthise (*Bergerhoff*, *Blumenberg*, *Ghon* und *Winternitz*, *Pagel* und *Henke*, *Puhl*, *Reichmann*, *Schürmann*).

Es steht also fest, daß bei kombiniertem Auftreten von Silikose und Tuberkulose jede der beiden Erkrankungen an ihrer Lieblingslokalisierung festhält. Dies wird auch von *Husten* u. a. bestätigt.

In 38 % deckten sich die Hauptveränderungen, in 37 % waren sie deutlich getrennt, bei den restlichen war es nicht mit Sicherheit zu entscheiden (Tab. 1). Dieses relativ häufige Zusammentreffen mag dadurch bedingt sein, daß der tuberkulöse Hauptprozeß sehr oft infraklavikulär liegt und damit in den Bereich der typischen Silikose-Lokalisation (Mittelgeschosse) fällt. Diese Ansicht hat auch *Bergstrand* vertreten.

Tab. 1. Hauptlokalisationen der Silikose und der Tuberkulose und ihre Beziehungen zueinander.

Lokalisation der silikotischen Hauptveränderungen	Lokalisation der tuberkulösen Hauptveränderungen
Mittelgeschosse 68	Lungenspitzen und infraklavikulär rechts 25, links 12, beids. 16 . 53
Davon mit Einbezug der Spitzen und Obergeschosse 35	Mittelfelder 25
Obergeschosse allein 11	Unterlappenbasis 9
Unterlappenbasis 6	Diffus miliar 5
Diffus verteilt 11	Reine Silikose bei verkalktem Primärherd 5
Fehlende Angaben 4	Fehlende Angaben 3
Die Lokalisationen der Hauptveränderungen stimmen überein 38	
Die Lokalisationen der Hauptveränderungen stimmen nicht überein . . 37	
Nicht sicher zu entscheiden 22	
Fehlende Angaben 3	

Art der Tuberkulose.

Die Tuberkulose war in 74 % ausgesprochen exsudativ-kavernös, in 26 % vorwiegend produktiv. Von diesen 26 % waren aber 5 % reine Silikosen mit verkalktem Primärherd, und 14 % wiesen trotz relativ produktiven Veränderungen Kavernen auf (Tab. 2). So bleiben eigentlich nur 7 % mit rein produktiven Prozessen. Dies stimmt mit den Beobachtungen von *Di Biasi*, *Gaubatz*, *McIntosh*, *Uehlinger*, *Walther*, *Winkler* überein, die alle den exsudativen Charakter der Tuberkulose bei Silikose betonen.

Tab. 2. Art der Tuberkulose.

Ausgesprochen exsudativ-kavernös	74
Produktiv-kavernös	14
Rein produktiv	7
Abgeheilt (verkalkter Primärherd)	5

Extrapulmonale hämatogene Tuberkulose bei Silikose.

Unter unseren Fällen von Silikose mit Tuberkulose fanden sich 18 mit sicheren und 10 mit fraglichen extrapulmonalen hämatogenen Metastasen. 29 Fälle zeigten terminale Aussaat im Sinne der abortiven Spättuberkel. Damit halten wir uns an die Auffassung von *Pagel* und *Henke*, die dieselben nicht als Zeichen der verallgemeinernden Tuberkulose betrachten. Somit ergibt sich auch bei Einbezug der 10 fraglichen Fälle nur in 20–30 % eine extrapulmonale hämatogene Tuberkulose, was mit dem Resultat von *Bergerhoff* (28 %) übereinstimmt und nicht wesentlich über dem Prozentsatz der hämatogenen Metastasen bei einfacher Tuberkulose liegt, der von *Pagel* und *Henke* mit 20 % angegeben wird.

Im Gegensatz zu uns fand *R. Zollinger* bei 44 Fällen von Silikose mit Tuberkulose 20mal extrapulmonale hämatogene Metastasen und leitete diese Häufung aus der bei kombiniertem Auftreten der beiden Krankheiten besonders schweren Schädigung der Blutgefäße ab (*Gerstel*). Die Möglichkeit hämatogener Herdsetzung bei Silikose mit Tuberkulose wird in der Literatur immer wieder erwähnt, doch findet man außer bei *R. Zollinger* keine Hinweise auf eine besondere Häufung derselben. *Di Biasi*, *Wätjen* halten die Meningitis tuberculosa und die Miliartuberkulose bei Silikose mit Tuberkulose für selten. *Irvine* erwähnt die Häufigkeit der Miliartuberkulose in den Lungen und in anderen Organen, bezeichnet sie aber als terminale Streuungen.

Kanalikuläre Propagation in Trachea, Kehlkopf und Darm fanden wir nur bei 29 Fällen. *Di Biasi*, *Wätjen* weisen ebenfalls darauf hin, daß die terminale bronchogene Streuung in diese Organe bei Silikose mit Tuberkulose seltener auftrete als sonst im Endstadium der chronischen Phthise. Mit *Di Biasi* machen auch wir den schnellen, exsudativen und meist rasch zum Tode führenden Verlauf der Tuberkulose dafür verantwortlich.

Histopathologie der Silikose mit Tuberkulose.

Anhand der 45 von uns selbst seziierten Fälle wurde versucht, eine rein morphologische Beschreibung aller jener Veränderungen zu geben, die bei räumlich nahem Zusammentreffen von silikotischen und tuberkulösen Prozessen auftreten. Es soll dabei nicht auf die bei jeder Silikose mit Tuberkulose vorhandenen rein staub- oder rein infektiös bedingten Veränderungen eingetreten werden, da diese das bekannte Bild der betreffenden einfachen Erkrankung bieten. Auch soll vorläufig kein Bezug auf die zeitlichen Verhältnisse der Einwirkung genommen werden. Grundsätzlich können wir einfache und komplizierte Kombinationsveränderungen unterscheiden.

a) Einfache Kombinationsveränderungen.

Weitaus am häufigsten ist das Einbrechen von tuberkulösen Prozessen in silikotisches Gewebe (*Arrosion*). Es kann z. B. eine tuberkulöse Kaverne in eine silikotische Ballung eindringen oder ein silikotisches Konglomerat- oder Einzelknötchen aus dem Lungengewebe herausfressen. Es sei hier auf die Sequestration von silikotischen Konglomeratknötchen in einer Steinhauerlunge mit Knochenbildung verwiesen (*Rüttner* und *Eggenschwyler*). Sehr häufig beobachtet man auch teilweise und völlige Umschließung von silikotischen Ballungen und Konglomerat- und Einzelknötchen durch käsige Pneumonien, wobei zuletzt nur noch Reste von silikotischem Gewebe in den ausgedehnten Käseherden zu finden sind.

Weiter sieht man auch oft azinös- und lobulär-käsige Prozesse

am Rande von silikotischen Veränderungen aller Art, wobei die letzteren oft völlig umschlossen, oft angefressen werden.

Dann finden sich silikotische Einzel- oder Konglomeratknötchen, die von einem Kranz von miliaren Tuberkeln umgeben werden.

Außerdem stellt man in den in größeren silikotischen Schwielen noch erhaltenen Parenchyminseln miliare Tuberkel fest. Diese erwecken durch ihre Lage den Anschein, als ob sie im Schwielenewebe selbst lägen.

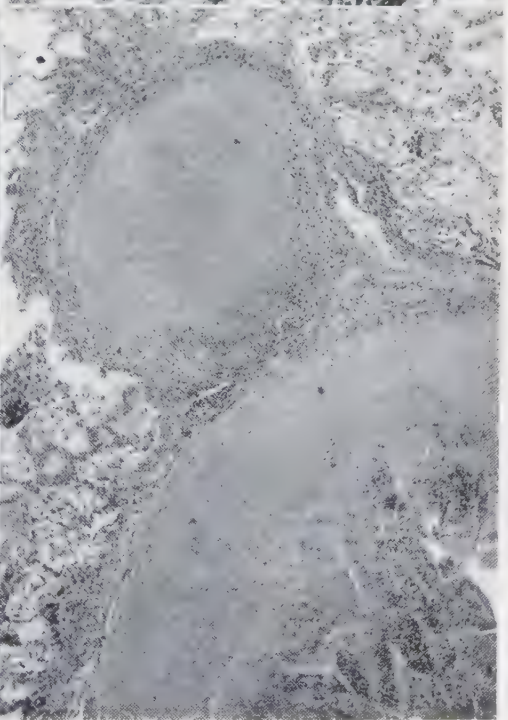
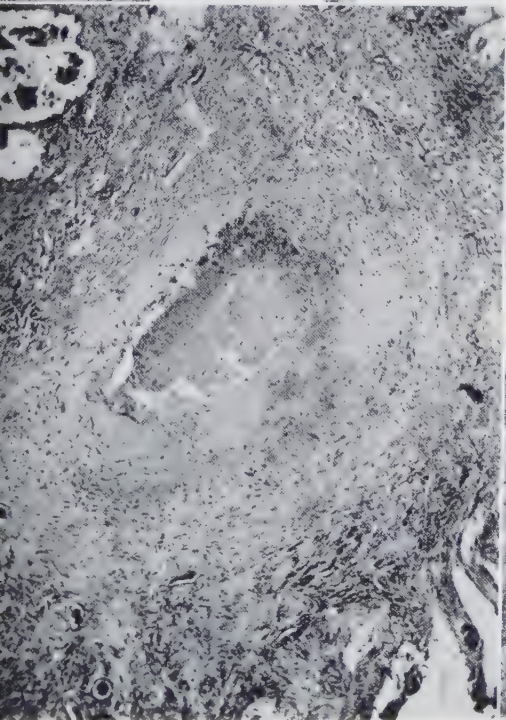
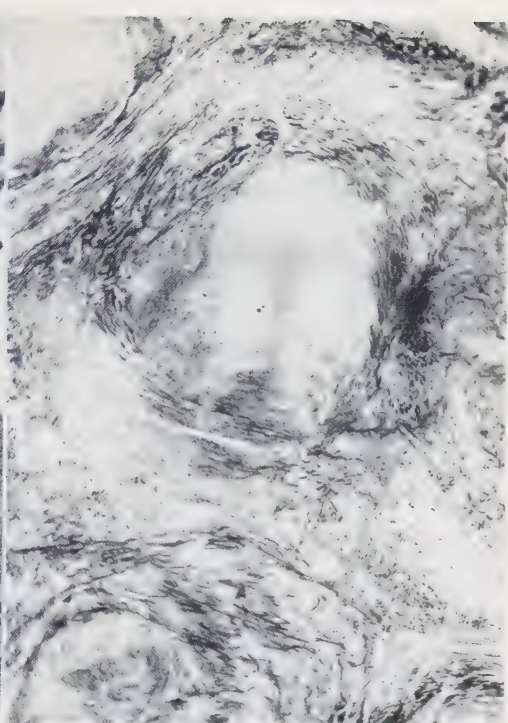
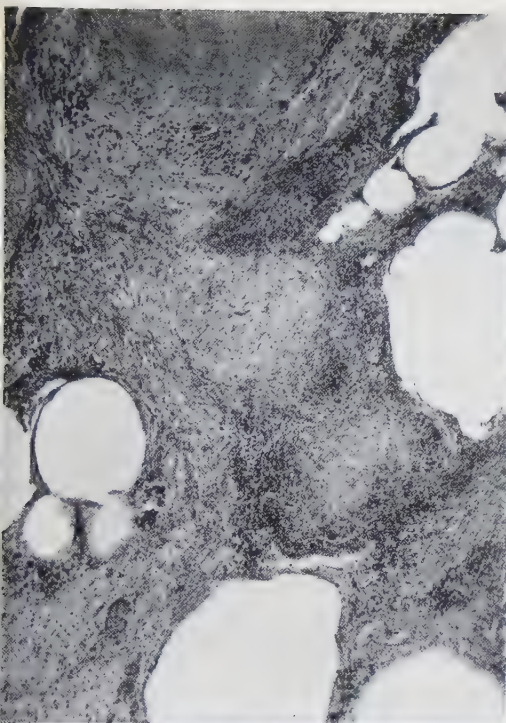
Ferner beobachtet man sehr häufig im mehr oder weniger unversehrten Lungengewebe dicht nebeneinander liegende, silikotische, quarzhaltige Einzelknötchen und miliare Tuberkel von ungefähr gleicher Größe. Die silikotischen Knötchen zeigen dabei den typischen Bau aus konzentrisch geschichteten, zellarmen, kollagenen Bindegewebsfasern, zwischen denen kleine Quarzsplitter liegen, die miliaren Tuberkel können je nachdem mehr exsudativen oder mehr produktiven Charakter mit oder ohne Verkäsung zeigen (s. Abb. 1).

b) Komplizierte Kombinationsveränderungen.

Vor allem finden sich Einzelknötchen von folgendem Bau: Zu äußerst liegt ein zellreiches Gewebe aus spindelförmigen Staubzellen, in dem teils intra-, teils extrazelluläre Quarzkörnchen¹, bei Fällen von Silikoanthrakose auch Kohlestaubpartikel, nachweisbar sind. Dann folgt ein breiter Saum von zuerst kernarmem, weiter gegen das Zentrum zu kernlosem, straffaserigem, kollagenem Bindegewebe, dessen Fasern konzentrisch geschichtet sind. Zwischen den Faserschichten liegen freie Körnchen von Quarz oder Kohlestaub. Dieser Bindegewebismantel färbt sich im *van Gieson*-Präparat intensiv rot. Direkt auf diese Mantelzone folgt *van Gieson*-gelbes, körnig-nekrotisches Gewebe. Dieses ist stellenweise noch durchsetzt von einzelnen kollagenen Faserelementen, die zum Teil noch gut erhalten und

¹ Der Nachweis des Quarzes erfolgte durch kristalloptische Untersuchungen (Methodik vgl. Rüttner und De Quervain).

Abb. 1, links oben: Im Zentrum Silikose-Knötchen, daneben in gleicher Größe miliarer Tuberkel mit Lymphozytenwall. Vergrößerung 35×. – Abb. 2, rechts oben: Sogenannter «siliko-tuberkulöser» Herd mit zentraler Nekrose und breitem fibrösem Randwall. Vergrößerung 35×. – Abb. 3, links unten: «Siliko-tuberkulöser» Herd mit reichlich silikogenem Staub sowohl in der Nekrose als auch im fibrösen Wall. Vergrößerung 35×. – Abb. 4, rechts unten: Kleinerer und größerer «siliko-tuberkulöser» Herd mit zentraler Nekrose. Vergrößerung 35×.



van Gieson-rot erscheinen, zum Teil gelblich angefärbt werden. Auch innerhalb dieser Nekrosemassen liegt noch Staub (s. Abb. 2, 3, 4). In der Elastinfärbung fehlt innerhalb der Nekrosemassen ein elastisches Fasergerüst. Selten einmal entdeckt man ein völlig obliteriertes Gefäß. An der Peripherie der Nekrose liegen ab und zu vereinzelte, zusammenhangslose, elastische Faserelemente. Die Silberfärbung ergibt in den amorphen Massen ein mosaikartiges, feines Netzwerk aus Silberfibrillen. Tuberkelbazillen können bakterioskopisch nicht nachgewiesen werden. Auf diese negativen Befunde werden wir später noch eintreten.

Solche Nekroseherde finden sich nicht nur in Einzelknötchen, sondern auch in Konglomeratknötchen und in silikotischen Schwielenfeldern. Sie zeigen im Prinzip überall den gleichen Bau.

Gewebsnekrosen größeren und kleineren Ausmaßes lassen sich auch in Spalträumen zwischen den Einzel- und Konglomeratknötchen innerhalb größerer Schwielenfelder beobachten.

In einigen Fällen läßt sich in der Umgebung tuberkulöses Granulationsgewebe nachweisen, aber ebenso häufig deutet nichts auf eine mögliche Mitbeteiligung der Tuberkulose hin.

Nicht so selten sieht man miliare Tuberkel aus radiär gestellten Epitheloidzellen mit zentraler, *van Gieson*-gelber Nekrose, denen sich außen anstelle eines Lymphocytenaumes ein breiter, Staubbörnchen enthaltender Mantel aus konzentrisch geschichtetem, kernarmem, kollagenem Bindegewebe angliedert.

Bei den obigen Veränderungen läßt sich morphologisch nicht entscheiden, ob sie tuberkulös, silikotisch, oder durch beide Prozesse bedingt sind. Derartige Befunde wurden deshalb als «*siliko-tuberkulöse*» Herde bezeichnet (*Di Biasi, Simson, Strachan* und *Irvine*) und waren der unmittelbare Anlaß für die Einführung des Begriffs der «*Siliko-Tuberkulose*».

Es wird vermutet, daß bei ihrer Entstehung sowohl die Silikose als auch die Tuberkulose mitwirken. Als gewöhnliche Tuberkuloseherde können sie jedenfalls nicht verstanden werden, da im fibrösen Randwall und in der zentralen Nekrose silikogener Staub nachweisbar ist. Andererseits spricht der positive Ausfall des Meerschweinchentests auf Tuberkulose mit Material aus den Nekrosezentren (*Simson, Strachan* und *Irvine*) gegen eine rein silikotische Genese.

Nekrosen kommen allerdings auch bei reiner Silikose in Elementar- und Konglomeratknötchen sowie in Schwielenfeldern vor. Sie wurden oft als fibrinoide Nekrosen beschrieben (*von Albertini*). Ursächlich wird in erster Linie die *Ischämie*

im Zentrum der Knoten dafür verantwortlich gemacht (Croizier, Ode und Roche, Eickhoff, Gaubatz, Giese, Löffler, Nicol, Schmidtman und Lubarsch, Uehlinger, Wätjen). In zweiter Linie werden zusätzliche unspezifische Infekte angeschuldigt (Kaufmann, Roubier, Schmidtman und Lubarsch, Uehlinger, Walthard, Wätjen). Nach von Albertini und auch nach Koppenhöfer, Seltmann, Watkins-Pitchford soll auch eine toxische Wirkung der freien Kieselsäure die mögliche Ursache sein. Schließlich werden andere, mit dem Quarz zusammen eingeatmete Staubarten, besonders der Kohlestaub, als Ursache angeführt (Di Biasi, Scheid, Wätjen). Policard, Keller glauben, ohne den strikten Beweis dafür erbracht zu haben, daß diese Nekrosen stets tuberkulöser Ätiologie seien. Wenn die Entstehung der Nekrosen bei reiner Silikose auch noch nicht restlos geklärt ist, so glauben wir diese extreme Ansicht doch ablehnen zu dürfen. Ganz allgemein betrachten wir die Nekrosen als regressiven Vorgang beim Altern des silikotischen Gewebes. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Knöchelchen verfetten, Kalk einlagern und sogar verknöchern können.

Es stehen sich also die Nekrosen bei reiner Silikose und diejenigen bei Silikose mit Tuberkulose gegenüber. Sie lassen sich morphologisch nicht voneinander unterscheiden und geben keine Hinweise auf ihre Pathogenese.

40 Fälle von Silikose mit Tuberkulose wurden auf das Auftreten und die Ausdehnung solcher «siliko-tuberkulöser» Nekrosen hin untersucht. Zum Vergleich wurden 38 Fälle von reiner Silikose aus unserem Sektionsgut beigezogen. Wir fanden das in Tab. 3 dargelegte Resultat.

Tab. 3. Verteilung der Nekrosen bei reiner Silikose und bei Silikose mit Tuberkulose.

Maß der Nekrose	40 Fälle von Silikose mit Tuberkulose	38 Fälle von reiner Silikose
Außerordentlich stark . .	—	1
Sehr stark	12	1
Stark	6	2
Deutlich	8	4
Angedeutet	13	9
Keine	1	21

Dabei stellt sich heraus, daß bei Silikose mit Tuberkulose diese Nekrosen häufiger anzutreffen sind als bei einfacher Silikose. Ihr Ausmaß kann aber bei der letzteren ebenso stark oder noch stärker sein. Immerhin finden sich unter den tuberkulosefreien Fällen auffallend viele ohne die geringsten Erweichungszeichen, während die Fälle von Silikose mit Tuberkulose selten ganz frei davon sind.

Nachträglich wurde versucht, in den «siliko-tuberkulösen» Nekrosen Tuberkelbazillen nachzuweisen. Dies gelang aber in keinem einzigen Falle. Auf

Tierversuche mußten wir ganz verzichten, da bei uns die Lungen vor der Untersuchung in toto fixiert werden.

Damit kommen wir zum Schlusse, daß die Natur dieser siliko-tuberkulösen Nekrosen noch ungeklärt ist. Die morphologischen Untersuchungen allein geben keine endgültige Auskunft, die völlige Abklärung wird von qualifizierteren Methoden ausgehen müssen. Im Prinzip scheinen aber bei der Entstehung dieser Herde tatsächlich beide Komponenten eine Rolle zu spielen.

Trotzdem diese ganze Frage noch völlig offen ist, wollen wir uns doch an die allgemein gebräuchliche Auffassung halten und in der Folge bei diesen komplizierten Kombinationsveränderungen von «siliko-tuberkulösen» Herden sprechen.

Besprechung.

Überblickt man diese Befunde, so heben sich einige ganz wesentliche Probleme ab, die wir nun gesondert zu betrachten haben. Es stellt sich einmal die wichtige Frage, ob wir überhaupt histopathologisch verschiedene Formen von Silikose mit Tuberkulose unterscheiden können und ob dem sogenannten «siliko-tuberkulösen» Herd als besonderes Erscheinungsbild eine maßgebende Bedeutung zukommt.

Sodann drängt sich die Frage auf, ob wir die verschiedenen morphologischen Kombinationsformen mit den klinisch-anamnestischen Befunden in Einklang bringen können und ob wir nach Bezug dieser Angaben noch berechtigt sind, diese verschiedenen Formen als Ausdruck zeitlich verschiedener Einwirkung von silikogenem Staub und Tuberkelbazillen zu interpretieren. Je nachdem müssen wir uns sodann entscheiden, ob wir grundsätzlich Zusatz-Tuberkulosen, Zusatz-Silikosen und Siliko-Tuberkulosen unterscheiden oder eine solche Unterteilung ablehnen wollen. Daraus muß sich auch eine Klarstellung der versicherungsrechtlichen Rolle dieser Formen ergeben.

Außerdem drängt sich ein Vergleich der eigenen Erhebungen in bezug auf Häufigkeit, Lokalisation, Verlauf und extrapulmonale Streuformen der Tuberkulose bei Silikose mit den Befunden anderer Autoren auf.

Die Mehrzahl unserer 100 Fälle von Silikose mit Tuberkulose zeigt histopathologisch neben vielen rein tuberkulös oder rein silikotisch bedingten Prozessen *einfache Kombinationsveränderungen*. Dabei sehen wir besonders häufig Arrosion von silikotischen Ballungen,

Einzel- und Konglomeratknötchen durch tuberkulöse Kavernen und käsige Pneumonien, sowie aneinander liegende miliare Tuberkel und silikotische Einzelknötchen in allen möglichen Kombinationen, z. B. in Zweizahl oder kranzförmig umeinander angelagert.

Außerdem finden sich einige Fälle, bei denen die pathogenetisch nicht geklärten «*siliko-tuberkulösen*» Herde in verhältnismäßig großer Zahl anzutreffen sind. Dagegen fanden wir keine Fälle, bei denen daneben nicht auch einfache Kombinationsveränderungen, sowie rein silikotische und rein tuberkulöse Prozesse nachweisbar waren.

Unser Untersuchungsmaterial erlaubt also morphologisch keine prinzipielle Unterscheidung von verschiedenen Formen von Silikose und Tuberkulose. Wohl überwiegt oft diese oder jene Art von Veränderungen, aber stets lassen sich daneben auch die übrigen morphologischen Bilder beobachten. Außerdem ist es technisch äußerst schwierig, ein Überwiegen dieser oder jener Art quantitativ zu erfassen.

Das mehr oder weniger häufige Vorkommen der «*siliko-tuberkulösen*» Herde läßt sich ohne weiteres erklären. Es ist verständlich, daß sie bei einer Silikose, der sich früh eine Tuberkulose zugesellt, häufiger auftreten als bei einer Silikose, die erst spät von einer rasch tödlich verlaufenden Phthise befallen wird. Diese Herde brauchen eine gewisse Zeit zur Entwicklung. Zudem hat man sich zu vergegenwärtigen, daß sowohl die Tuberkulose wie die Silikose progredient verlaufen, und daß die Silikose auch lange Zeit nach Aufhören der Staubexposition weiterschreiten kann. Diese Progredienz der Silikose läßt sich pathologisch-anatomisch erfassen, wie aus den Arbeiten von *von Albertini*, *Brandenberger* und *Rüttner* über den extrapulmonalen Staubtransport in Lymphknoten hervorgeht. Die Möglichkeit intrapulmonalen Zusammentreffens beider Noxen ist deshalb gegeben. Man könnte sich vorstellen, daß sich dabei folgendes abspielt: Wird Quarzstaub intrapulmonal transportiert, so wiederholt sich der gleiche Vorgang wie bei der Inhalation von Quarz, es bilden sich Staubzellknötchen. Kommt nun zu einem solchen Knötchen, das die Lymphbahnen blockiert, eine tuberkulöse Infektion, so entwickelt sich ein Tuberkel im staubzellreichen Gewebe. Mit der Zeit lagert sich rund um den Tuberkel weiterer herangeführter Staub ab. Im Zentrum kommt es zur Verkäsung. Lokal kann die Tuberkulose erlöschen, und der Staubzellmantel wandelt sich durch Entwicklung von kollagenen Fasern in einen breiten fibrösen Mantel um (*Rüttner*). Umgekehrt kann auch intrapulmonal transportierter Staub mit frischeren tuberkulösen Herden, z. B. bronchogenen intrapulmonalen

Streuherden, in Beziehung treten und so zur Bildung von siliko-tuberkulösen Herden Anlaß geben.

Damit sind nur zwei von verschiedenen Möglichkeiten aufgeführt. Sicher kommen auch noch andere Wege in Betracht und vielleicht spielen noch unbekannte, bedeutend kompliziertere Vorgänge mit.

Die Konfrontation der pathologischen Befunde unserer 100 Fälle von Silikose mit Tuberkulose mit den klinisch-anamnestic-röntgenologischen Erhebungen führte in bezug auf die zeitlichen Verhältnisse der Einwirkung zu folgendem Resultat.

Zieht man von den 100 Fällen die 5 reinen Silikosen mit verkalktem Primärherd ab, so verbleiben 95 Silikosen mit gleichzeitiger, klinisch manifester Tuberkulose.

Davon zeigen 72 Fälle *pathologisch-anatomisch* viele rein silikotische und rein tuberkulöse Veränderungen, die nach dieser oder jener Seite hin überwiegen. Daneben sind auch alle Arten der einfachen Kombinationsveränderungen anzutreffen, so vor allem Arrosion von silikotischem Gewebe durch tuberkulöse Herde sowie aneinander angelagerte silikotische und tuberkulöse Einzelknötchen. Immer wieder finden sich auch «siliko-tuberkulöse» Herde. Sie treten aber mengenmäßig hinter den reinen Prozessen und den einfachen Kombinationsveränderungen zurück.

Klinisch-anamnestic sind alle diese Fälle dadurch ausgezeichnet, daß nach ausgedehnter Staubexposition von 2–51 Jahren während längerer Zeit eine einfache Silikose vorbestand. Nur 5 Arbeiter wiesen eine Expositionszeit von unter 5 Jahren auf, sie stammten alle aus einem bekannterweise außerordentlich silikose-gefährlichen Stollenbetrieb. Während all der Jahre, in denen eine klinisch manifeste Silikose bestand, wurde eine Tuberkulose *röntgenologisch* und durch Sputumuntersuchungen ausgeschlossen. Erst ganz zuletzt trat eine Tuberkulose hinzu und führte meist nach kurzem Verlauf zum Tode.

Bei diesen 72 Fällen stimmen also die pathologisch-anatomischen Befunde mit den klinisch-anamnestic-röntgenologischen Erhebungen überein und wir können sie eindeutig als *Silikosen mit Zusatz-Tuberkulosen* bezeichnen.

Die restlichen 23 Fälle zeigten pathologisch-anatomisch deutliches Überwiegen der «*siliko-tuberkulösen*» Herde. *Klinisch* schienen zunächst ebenfalls gewisse Anhaltspunkte für eine «Siliko-Tuberkulose» vorzuliegen, indem nämlich bei etlichen dieser Fälle die ersten klinischen Zeichen der Silikose fast gleichzeitig mit den ersten Symptomen der Tuberkulose auftraten.

Eine genaue Überprüfung der anamnestischen Angaben ergab aber, daß bei 20 dieser Patienten direkt vorher oder einige Zeit zurückliegend eine längere Staubexposition bestanden hatte. Diese schwankte zwischen 3 und 40 Jahren und betrug im Durchschnitt 18 Jahre. In keinem Falle belief sie sich auf unter 3 Jahre. In 3 Fällen konnten keine Angaben erhalten werden. Bei sämtlichen Fällen, deren Expositionszeit unter 8 Jahren lag, bestand nach Aufhören der Staubexposition eine Latenzzeit von 2–7 Jahren, bevor die Silikose klinisch manifest wurde. Somit fehlt bei unseren Fällen die Voraussetzung für eine «Siliko-Tuberkulose», das gleichzeitige Einwirken der beiden Komponenten von Anfang an, denn eine initial aquirierte Tuberkulose hätte deren Träger vor Ablauf einer so langen Zeit arbeitsunfähig gemacht. Es handelt sich auch hier um *Zusatz-Tuberkulosen*.

Eine «Siliko-Tuberkulose» im Sinne der gleichzeitigen Einwirkung von Anfang an wird überhaupt kaum je zustande kommen können, denn bei der gegenseitig ungünstigen Beeinflussung von Tuberkulose und Silikose wird die erstere zur Arbeitsunfähigkeit führen, bevor eine Silikose, die ja auch ihre Zeit zur Entwicklung braucht, überhaupt entstehen kann. Wo doch bei einem erst kurze Zeit staubexponierten Patienten autoptisch eine Tuberkulose und gewisse geringgradige silikotische Veränderungen nachweisbar sind, muß man sich fragen, ob man überhaupt von einer Silikose sprechen darf. Es sei hier nur daran erinnert, daß man auch bei Patienten, die erwiesenermaßen nie staubexponiert waren, autoptisch oft siliko-anthrakotische Herde findet. Man muß sich also hüten, aus allzu geringgradigen silikotischen Veränderungen eine Silikose abzuleiten. Es ist nicht anzunehmen, daß eine zufällig dazukommende Tuberkulose durch diese spärlichen Prozesse in ihrem Verlauf wesentlich beeinflusst wird. Derartige Fälle gehören nach wie vor zum Formenkreis der einfachen Tuberkulose.

Damit soll nicht gesagt werden, daß wir die Möglichkeit des Vorkommens einer «Siliko-Tuberkulose» gänzlich ablehnen, wir müssen sie aber als *extrem selten* betrachten.

Zusatz-Silikosen fanden wir ebenfalls keine. Als theoretische Kombination berechtigt, spielen sie praktisch keine Rolle. Für ihre Entstehung müßte ein Patient mit einer manifesten Tuberkulose für lange Zeit in einem staubhaltigen Milieu arbeiten. Dies ist aber bei dem ungünstigen Einfluß des Quarzes auf die Tuberkulose kaum möglich.

Es bleibt uns noch übrig, zur Frage der *Reaktivierung von alten, inaktiven tuberkulösen Herden durch die Silikose* Stellung zu nehmen. Über die Reaktivierung alter tuberkulöser Herde an sich herrschen verschiedene Ansichten. *Beitzke, Bräuning, Loeschke, Puhl* lehnen die Reaktivierung alter tuberkulöser Herde ab und sprechen sich für die *exogene Superinfektion* im Sinne von *Pagel* und *Henke* aus.

Anders, Ballin, Chmielnitzky, Silber und Abramowitch, Ghon und seine Mitarbeiter *Kreider, Kudlich und Schmiedl, Graß, Huebschmann, Lubarsch, Rabinowitsch, Reiche, Saugmann, Schmitz, Schürmann, Ulrici* halten die *endogene Reaktivierung im Sinne von Pagel und Henke* für wahrscheinlicher. *Pagel und Henke* selbst glauben, daß beide Möglichkeiten in Betracht kommen.

Hinweise auf die Möglichkeit der endogenen Reaktivierung von alten tuberkulösen Herden durch die Silikose finden sich im Schrifttum nur wenige.

Husten, Simson, Irvine halten endogene Reinfektion und exogene Superinfektion für möglich. Nach *Winkler* kann silikotisches Granulationsgewebe spezifische Altherde annagen und Tuberkelbazillen in Freiheit setzen. *Di Biasi* meint, in Silikose-Knoten eingeschlossene tuberkulöse Herde könnten durch unspezifische Erweichung eröffnet und reaktiviert werden. *Uehlinger* lehnt die Sprengung vorbestehender tuberkulöser Herde durch silikotisches Schwielengewebe ab, meint aber, die zellreichen, dauernd im Umbruch stehenden Mischstaubgranulome seien besonders geeignet, abgekapselte tuberkulöse Herde aufzubrechen und eine bis dahin geschlossene Phthise in eine offene umzuwandeln. Diese sei aber meist sehr chronisch verlaufend mit starker Tendenz zu histiozytärer Einkreisung, entsprechend der starken Histiozytenmobilisation in Mischstaublungen.

Bei unseren 5 Silikosen mit altem verkalktem Primärherd zeigte der letztere in keinem Falle Zeichen der Reaktivierung, trotzdem er in 3 von 5 Fällen im Gebiet der massivsten Verschielung lag.

Wir persönlich glauben nicht an die Arroddierung alter, verkalkter oder sogenannter abgeheilter tuberkulöser Herde durch die Silikose. Diese bildet ja kein Granulationsgewebe mit Tendenz zur Auflösung anderen Gewebes, sondern wird sich viel eher um eine vorbestehende Narbe herum anlegen und diese noch mehr abkapseln. Einen anderen Fall stellt die spätere unspezifische Erweichung im Zentrum solcher abgekapselter Herde dar, die wohl Bazillen in Freiheit setzen könnte. Da aber Blut und Lymphgefäße verödet sind, müßte die Nekrose schon zuerst den ganzen silikotischen Mantel durchbrechen, bevor die Bazillen in Umlauf gesetzt werden könnten. So ausgedehnte Nekrosen werden aber nur ausnahmsweise beobachtet. Auch die Staubzellknötchen sind nicht geeignet, einen alten tuberkulösen Prozeß aufzubrechen. Es handelt sich ja dabei nicht um Granulationsgewebe, sondern um Phagozytenknötchen (*Rüttner*).

Zusammenfassend müssen wir feststellen, daß die in der Literatur vertretenen Ansichten über die verschiedenen Formen von Silikose mit Tuberkulose auf unser Sektionsgut nicht anwendbar sind. Rein

morphologische Untersuchungen sind einseitig und führen zu Fehlinterpretationen, die sich mit den klinischen und anamnestischen Befunden nicht in Einklang bringen lassen. Bei Berücksichtigung aller Faktoren müssen wir zum Schlusse kommen, daß wir es bei uns praktisch stets mit *Zusatz-Tuberkulosen* zu tun haben. Andere Formen sind extrem selten und haben mehr theoretische Berechtigung. Sie treten um so mehr zurück, als heute Eignungsprüfungen für staubgefährdete Berufe durchgeführt werden, die es zum vornherein verunmöglichen, daß ein Tuberkulose-Kranker in einen Staubberuf eintritt. Damit klärt sich ein immer wieder aufgeworfenes versicherungsrechtliches Problem bis zu einem gewissen Grade.

Unsere Untersuchungen über Häufigkeit, Verlauf und Auftreten von extrapulmonalen Streuformen der Tuberkulose bei Silikose, sowie über die Lokalisation der silikotischen und tuberkulösen Hauptveränderungen ergaben in Übereinstimmung mit den Befunden der meisten Autoren folgendes Resultat:

50–60 % der Silikose sind mit einer Tuberkulose kombiniert. Die letztere verläuft dabei meist rasch und ausgesprochen exsudativ unter Bildung von Kavernen und käsigen Pneumonien. Extrapulmonale hämatogene Streuformen treten nicht häufiger auf als bei der einfachen Phthise und die bronchogene Propagation in Kehlkopf, Trachea und Darmkanal ist eher selten zu beobachten. Die silikotischen Hauptveränderungen liegen meist symmetrisch in den Mittellungeschen der Lungen, während die Tuberkulose in asymmetrischer Anordnung die Spitzen und Infraklavikulär-Regionen bevorzugt.

Zusammenfassung.

Es werden die pathologisch-anatomischen Erscheinungsformen der Silikose mit Tuberkulose dargestellt. Meist sind die tuberkulösen und silikotischen Anteile deutlich zu unterscheiden. Schwierigkeiten bereiten die sogenannten «siliko-tuberkulösen» Herde, deren Pathogenese histologisch nicht geklärt werden kann. Berücksichtigt man aber die klinisch-anamnestischen Befunde, so erweisen sich unsere Autopsiefälle ausnahmslos als Zusatz-Tuberkulosen bei vorbestehender Silikose.

Résumé.

Description anatomo-pathologique des formes de silicose plus tuberculose pulmonaire. Il est généralement facile de distinguer les lésions silicotiques des lésions tuberculeuses. L'interprétation des

foyers silico-tuberculeux est plus difficile; leur pathogénie ne peut pas être précisée dans l'histologie. D'après les données cliniques et anamnestiques, nos cas d'autopsie étaient des tuberculoses pulmonaires surajoutées à des silicozes préexistantes.

Riassunto.

L'autore espone le manifestazioni anatomo-patologiche della silicosi associata alla tubercolosi. In generale si riesce a differenziare chiaramente le componenti tubercolari da quelle silicotiche mentre questa separazione resta molto difficile nei così detti focolai silico-tubercolari. I dati clinici ed anamnestici dei casi da noi controllati anatomicamente ci permettono di affermare che si trattava di tubercolosi sopravvenuta in polmoni già silicotici.

Summary.

Anatomopathological study of silicotuberculosis. The differentiation of the tubercular and silicotic structures is usually easy. So-called silicotubercular focuses are of difficult histological interpretation. In consideration of the anamnestic and clinical data all of the author's cases must be taxed as primary silicosis with secondary tuberculosis.

LITERATUR

- Albertini, A. v.: Festschrift Zangger, Rascher, Zürich 1934; Schweiz. Z. Path. Bakt. 6, 417, 1943. – Albertini, A. v., E. Brandenberger und J. R. Rüttner: Vjrs. Natf. Ges. Zürich 92, Beiheft 3–4, 1947. – Anders, W.: Verh. dtsch. path. Ges. 23, 406, 1928. – Baader, E. W.: Die Klinik der 22 meldepflichtigen Berufskrankheiten, Berlin 1931. – Ballin: zit. nach Pagel und Henke. – Beitzke, H.: Z. Tuberk. 47, 18, 1927; 42, 4, 257, 1925. – Bergerhoff, W.: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 8, 339, 1938. – Bergstrand, H.: Virchows Arch. 278, 647, 1930. – Di Biasi, W.: Hdb. ges. Unfallheilk., II, 123, 1933; Beitr. Silik.-Forsch. 3, 1, 1949; in Jöten/Gärtner, Staublungentagung, Münster 1949. Steinkopff, Darmstadt 1950, p. 110. – Blumenberg, W.: zit. nach Pagel und Henke. – Bräuning: zit. nach Pagel und Henke. – Brumfield, D. M. und L. U. Gardner: Amer. Rev. Tuberc. 36, 757, 1937. – Bruusgaard, A.: 3. internat. Staublungen-Kongress Sydney, 1950. – Bucher, J.: Rev. Accid. Trav. 44, 225, 1951. – Burri, E.: Rev. Accid. Trav. 44, 63, 1951. – Christ, A.: Frankf. Z. Path. 29, 398, 1923. – Chmielnitzky, Silber und Abramowitsch: zit. nach Pagel und Henke. – Cole, L. G.: Lung Dust Lesions versus Tuberculosis, Amer. Med. Films, Inc. New York 1948, p. 298. – Collis, E. L.: Proc. roy. Soc. Med. 16, 85, 1923. – Croizier, L., L. Ode et L. Roche: Presse méd. 53, 638, 1945. – Cummins, S. L.: Brit. J. exp. Path. 3, 237, 1922. – Cummins, S. L. and C. Weatherall: J. Hyg. 33, 295, 1933. – Dayman, H.: Amer. Rev. Tuberc. 53, 554, 1946. – Eickhoff, W.: in Jöten/Gärtner, Staublungentagung Münster 1949. Steinkopff, Darmstadt 1950, p. 124. – Fletcher,

C. M.: Brit. med. J. 1, 1015/1065, 1948; Beitr. Silik.-Forsch. Bericht über die med. wiss. Arbeitstagung über Silikose, Bochum 1951, p. 119. — *Fränkel, A.*: Spez. Path. u. Therap. d. Lungenkrankh. Urban und Schwarzenberg, Berlin/Wien 1904. — *Gardner, L. U.*: Amer. Rev. Tuberc. 29, 1, 1934. — *Gaubatz, E.*: Dtsch. Tuberk. Blatt 14, 202, 1940; 15, 32, 1941. — *Gerlach, W.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 2, 105, 1931; 3, 44, 1932. — *Gerstel, G.*: Veröff. a. d. Gew. u. Konst. Path. 8, Heft 35, 1, 1933. — *Ghon, A.*: zit. nach Pagel und Henke. — *Ghon, Kreider und Kudlich*: zit. nach Pagel und Henke. — *Ghon, Kudlich und Schmiedl*: zit. nach Pagel und Henke. — *Ghon und Winternitz*: zit. nach Pagel und Henke. — *Giese, W.*: Quarzstaub, Schwielenlungen und Lungentuberkulose, Jena 1931; Veröff. a. d. Gew. u. Konst. Path. 7, Heft 28, 1, 1931. — *Görnhardt, H.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 4, 280, 1933. — *Gough, J.*: The Pneumoconiosis of South Wales Coal-Workers, Inst. Min. England 1947. — *Graß und Scheidemandel*: zit. nach Pagel und Hanke. — *Gulland, G. L.*: Edinb. med. J. 3, 1754, 1909. — *Gye, W. E. and E. H. Kettle*: J. exp. Path. 3, 241, 1922. — *Henke, W. und O. Lubarsch*: Hdb. spez. path. Anat. u. Hist. III/2, 76, 1930. — *Heppleston, A. G.*: Arch. industr. Hyg. 4, 270, 1951. — *Holzappel, L.*: Naturwissenschaften 34, 218, 1947. — *Hueschmann, J.*: zit. nach Pagel und Henke. — *Husten, K.*: Die Staublunge der Bergleute im Ruhrkohlengebiet, Jena 1931; Veröff. a. d. Gew. u. Konst. Path. 7, Heft 29, 1, 1931; Verh. dtsch. Ges. Path. 33, 385, 1949. — *Ickert, F.*: Z. Tuberk. 14, 209, 1934. — *Jötten, K. W.*: Arbeitsschutz 3, 194, 1941. — *Jötten, K. W. und H. Gärtner*: Staublungentagung Münster 1949. Steinkopff, Darmstadt 1950. — *Irvine, L. G.*: in *Simson, Strachan und Irvine*: Silicosis in South Africa, Johannesburg 1930, p. 25. — *Kalbfleisch, H.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 4, 580, 1933. — *Kaufmann, E.*: Lehrb. d. spez. path. Anat., Reimer, Berlin 1909. — *Keller, H.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 4, 141, 1933. — *Kettle, E. H.*: Lancet 126, 889, 1934; Amer. Rev. Tuberc. 31, 48, 1935; J. Path. Bact. 38, 201, 1934. — *Koppenhöfer, G. F.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 6, 18, 1935. — *Lang, F.*: Ärztl. Mh. berufl. Fortb. 4, 909, 1948. — *Lemon, W. S. und W. H. Feldmann*: Arch. intern. Med. 53, 367, 1934. — *Lochtemper, J.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 1, 271, 1930; 3, 153, 1932. — *Löffler, W.*: Radiol. clin. 14, 58, 1945. — *Loeschke*: zit. nach Pagel und Henke. — *Lubarsch, O.*: siehe Henke und Lubarsch, *Schmidtmann und Lubarsch*. — *Mavrogordato, A.*: Publ. of South African Inst. f. Med. Research 3, Heft 19, 1926–28; The Aetiology of Silicosis, 4. Réun. comm. internat. perman., Lyon 1929. — *McIntosh, R. D.*: Med. J. Aust. 1, 315, 1934. — *McMillan, H. A.*: Arch. Path. 48, 377, 1949. — *Nawrocki, G.*: Beitr. klin. Chir. 99, 591, 1943. — *Nicod, J. L.*: J. méd. Leysin 23, 461, 1945. — *Nicol, K.*: Veröff. a. d. Gew. u. Konst. Path. 8, Heft 34, 1, 1933. — *Obrist, E.*: Rev. Accid. Trav. 42, 196, 1949. — *Outhred, K. G.*: 3. internat. Staublungen-Kongress, Sydney 1950. — *Pagel, W. und F. Henke*: Hdb. spez. path. Anat. u. Hist. III/2, 76, 121 und 140, 1930. — *Policard, A.*: Ann. Méd. lég. 15, 126, 1935; Beitr. Silik.-Forsch., Bericht über die med. wiss. Arbeitstagung über Silikose, Bochum 1951, p. 166. — *Policard, A. und A. Dufourt*: Ann. Méd. 41, 183, 1937. — *Puhl*: zit. nach Pagel und Henke. — *Rabinowitsch*: zit. nach Pagel und Henke. — *Reiche*: zit. nach Pagel und Henke. — *Reichmann, V.*: Hdb. ges. Unfallheilk. II, 185, 1933; Beitr. Silik.-Forsch. 1, 1, 1949. — *Rößle, R.*: Beitr. Klin. Tuberk. 47, 325, 1921. — *Roubier, Ch.*: Progr. méd. 51, 481, 1923. — *Rüttner, J. R.*: Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich 95, Beihefte 2/3, 1950. — *Rüttner, J. R. und F. De Quervain*: Rev. Accid. Trav. 40, 1, 1947. — *Rüttner, J. R. und H. Eggenschwyler*: Schweiz. med.

Wschr. 81, 442, 1951. – *Saugmann*: zit. nach *Pagel* und *Henke*. – *Scheid, F. K.*: Veröff. a. d. Gew. u. Konst. Path. 7, Heft 32, 1, 1931. – *Schinz, Baensch, Friedl* u. a.: Lehrb. d. Röntgendiagnostik, Thieme, Stuttgart 1952. – *Schmidtman, M.* und *O. Lubarsch*: Hdb. spez. path. Anat. u. Hist. III/2, 76 und 121, 1930. – *Schmitz*: zit. nach *Pagel* und *Henke*. – *Schürmann*: zit. nach *Pagel* und *Henke*. – *Schulze*: zit. nach *Di Biasi*. – *Selter, H.* und *P. Weiland*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 8, 71, 1938. – *Seltmann*: zit. nach *Scheid*. – *Siegmund, H.*: Verh. dtsch. path. Ges. 27, 262, 1934; in *Jöten/Gärtner*: Staublungentagung Münster 1949, Steinkopff, Darmstadt 1950, p. 18. – *Simson, F. W.*: in *Simson, Strachan* und *Irvine*: Silicosis in South Africa, Johannesburg 1930. – *Simson, F. W.* and *A. S. Strachan*: Silicosis and Tuberculosis, S. African Inst. f. Med. Research, Johannesburg 1935. – *Staub, H.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 119, 469, 1916. – *Strachan, A. S.*: in *Simson, Strachan* und *Irvine*: Silicosis in South Africa, Johannesburg 1930, p. 14. – *Uehlinger, E.*: Schweiz. med. Wschr. 63, 1150, 1933; Dtsch. med. Wschr. 60, 1088, 1934; Helv. med. Acta 1, 693, 1935; in *Schinz, Baensch, Friedl* u. a.: Lehrb. d. Röntgendiagnostik, Thieme, Stuttgart 1952, p. 2227. – *Ulrici*: zit. nach *Pagel* und *Henke*. – *Uydenhoef, A.*: 3. internat. Staublungen-Kongreß, Sydney 1950. – *Vorwald, A., Th. Durkan* und *Ph. Pratt*: Arch. industr. Hyg. 3, 1, 1951. – *Vrooman, C. H.*: 3. internat. Staublungen-Kongreß, Sydney 1950. – *Wätjen, J.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 4, 310, 1933. – *Walshard, B.*: Schweiz. Rdsch. Med. 19, 1, 1945. – *Watkins-Püchford, W.*: J. industr. Hyg. 9, 109, 1927. – *Winkler, A.*: Dtsch. med. Wschr. 70, 310, 1944. – *Winterer, R.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 10, 24, 1940. – *Yamamoto, M.*: Arch. industr. Hyg. 3, 339, 1946. – *Zollinger, R.*: Schweiz. Z. Tuberk. 3, 205, 1946.

Curriculum vitae.

Am 22. August 1926 wurde ich als Sohn des F. O. Leu in Baden geboren. Nach Absolvierung der Gemeinde- und Bezirksschule Baden trat ich 1941 ins Real-Gymnasium Zürich ein. 1945 bestand ich die Matura. Im Herbst 1945 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich. 1946 bestand ich das erste, 1948 das zweite propädeutische Examen. Im Herbst 1951 schloß ich meine Studien mit dem eidgenössischen Staatsexamen ab. Seither bin ich als Assistent am histopathologischen Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. A. von Albertini) tätig.

Herrn Prof. Dr. A. von Albertini und Herrn PD Dr. J. R. Rüttner möchte ich für ihre mannigfachen Anregungen herzlich danken. Ebenso danke ich der Zürcherischen Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Silikose in der Schweiz für die Ermöglichung der vorliegenden Arbeit.